
P R A C E P R Z E G Ł A D O W E

Alkoholizm i Narkomania 2014, Tom 27, nr 2, 163–175

© 2014, Instytut Psychiatrii i Neurologii

All rights reserved

Artykuł przeglądowy/Review paper

Patogeneza uzależnień – problem wciąż aktualny

Pathogenesis of addiction – still a current problem

Ewa Zwierzyńska, Bogusława Pietrzak

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Farmakodynamiki

Abstract – Addiction is a chronic disease involving system of brain reward, motivation and memory. Its development is associated with different neurotransmitter systems. Of vital significance is dopaminergic transmission in the mesolimbic system, which is under modulatory influence of excitatory and inhibitory neurotransmitters. In this article, we discuss different concepts and hypothesis that attempt to explain mechanisms associated with addiction. According to the incentive-sensitisation view, addiction is a result of progressive neuroadaptation and is associated with sensitisation of brain systems that mediate a reward (“wanting”) but do not mediate the pleasurable effects of drugs (“liking”). In other theories, addiction is related to learning, memory processes and formation of secondary reinforcements. Recent data suggest that the hippocampus plays an important role in the pathogenesis of addiction. This brain structure is associated with memory processes, the mechanism of positive reinforcement and it also effects control of appetitive behaviour. The hippocampus is one of a few brain regions that reveals a high concentration of ghrelin receptors. Ghrelin is a hormone that enhances hippocampal synaptic plasticity and is associated with motivational and reward behaviour. The paper also presents the significance of hippocampal endocannabinoids and adverse effect of long-term psychoactive drug use on neurogenesis processes in the hippocampus. Modulatory effect on the function of this structure may impair memory processes, which are important in the mechanism of addiction.

Key words: addiction, mechanisms and theories of addiction, memory, hippocampus, ghrelin, endocannabinoids

Streszczenie – Uzależnienie to przewlekła choroba układu nagrody, motywacji i pamięci. W jej rozwój zaangażowane są różne układy neurotransmisyjne. Istotne znaczenie przypisuje się transmisji dopaminergicznej w układzie mezolimbicznym, która pozostaje pod modulacyjnym wpływem innych neurotransmiterów – zarówno pobudzających, jak i hamujących. W pracy omówiono różne koncepcje i hipotezy zmierzające do wyjaśnienia mechanizmów związanych z uzależnieniami. Według teorii sensytyzacji zachęt, proces uzależnienia jest skutkiem postępujących neuroadaptacji, związanych z sensytyzacją ośrodków mózgu odpowiedzialnych głównie za pożądanie nagrody (*wanting*), a nie jej przyjemne

Finansowanie: praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi, nr projektu 502-03/3-011-01/502-34-034. *Financial support: research financed by the Medical University in Łódź, project no 502-03/3-011-01/502-34-034.*

Nie występuje konflikt interesów. *No conflict of interest declared.*

Nie występują zjawiska *ghostwriting* i *guest authorship*. *No ghostwriting and guest authorship declared.*

odczuwanie (*liking*). Inne teorie łączą uzależnienie z procesami uczenia się i pamięci oraz z powstawaniem wzmocnień wtórnych. Najnowsze dane sugerują, że w patogenezie uzależnień istotną rolę odgrywa hipokamp, struktura związana z procesami pamięciowymi. Bierze on udział w mechanizmie wzmocnienia pozytywnego oraz wpływa na kontrolę zachowań apetytywnych. Hipokamp jest jednym z niewielu obszarów mózgu o dużym zagęszczeniu receptorów dla greliny, hormonu zwiększającego plastyczność synaptyczną, wpływającego na zachowania motywacyjne oraz nagradzające. Przedstawiono też znaczenie hipokampalnych endokannabinoidów oraz niekorzystny wpływ środków psychoaktywnych stosowanych długotrwale na procesy neurogenezy w hipokampie. Modulacyjny wpływ na funkcję tej struktury może zaburzać procesy pamięciowe istotne w rozwoju uzależnień.

Słowa kluczowe: uzależnienia, mechanizmy i teorie uzależnień, pamięć, hipokamp, grelina, endokannabinoidy

Wprowadzenie

Uzależnienie według Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Uzależnień to przewlekła choroba układu nagrody, motywacji, pamięci oraz związanych z nimi obszarów mózgu. Zaburzenia te prowadzą do zmian o charakterze biologicznym, psychologicznym, społecznym i duchowym, co skutkuje indywidualnym, patologicznym przymusem otrzymywania nagrody i/lub ulgą po jej przyjęciu lub określonym zachowaniu [1]. Zmiany te obejmują procesy psychiczne, wegetatywne i somatyczne, dotyczą układu emocjonalnego oraz poznawczego. Za czynniki potencjalnie uzależniające uznano m.in. tytoń, alkohol, substancje psychoaktywne, jedzenie, hazard, pracę, zakupy czy ćwiczenia fizyczne. Uważa się, że uzależnienie wiąże się z zaburzeniami funkcji neuroprzekaźników i hormonów, głównie w strukturach układu nagrody [2].

Do szlaków dopaminergicznych ściśle związanych z rozwojem uzależnienia zalicza się układy mezolimbiczny i mezokortykalny. W skład układu mezolimbicznego wchodzi ciało neuronów dopaminergicznych, leżące w obszarze nakrywki brzusznej (*ventral tegmental area* – VTA) w śródmózgowiu, skąd ich włókna biegną do jądra półleżącego przegrody (*nucleus accumbens* – NAc) zlokalizowanego w brzusznej prążkowii i do jądra migdałowatego. Szlak mezokortykalny łączy VTA z korą czołową (*frontal cortex*) oraz korą przedczołową (*prefrontal cortex*). Oba szlaki stanowią rdzeń układu nagrody i są często określane wspólnym mianem układu mezokorowo-limbicznego.

W jądrze półleżącym przegrody wyróżnia się dwa obszary: rdzeń (*core*) połączony z jądrami podstawy, wpływający na sferę ruchową oraz powłokę (*shell*) wchodzącą w skład tzw. rozszerzonego jądra migdałowatego, związanego ze sferą motywacyjną i reakcjami autonomicznymi [3, 4].

Pod względem funkcjonalnym struktury należące do układu nagrody można podzielić na dwie grupy. Do pierwszej należą struktury zaangażowane w procesy wzmocnienia i motywacji, powiązane z fazą odstawienia substancji uzależniającej, układ mezolimbiczny i jądro migdałowate oraz struktury rozszerzonego jądra migdałowatego. Druga grupa obejmuje korę czołową oraz korę zakrętu obręczy (*cingulate cortex*) i odpowiada za powstawanie zachowań kompulsywnych [3].

W ostatnich latach uwaga badaczy skupia się na określeniu roli hipokampa w patogenezie uzależnień. Jest to struktura leżąca w tylnej części przyśrodkowej powierzchni płata skroniowego, nazywana też rogiem Ammona, a składająca się z 4 regionów oznaczonych kolejno CA1, CA2, CA3, CA4. Głównym źródłem połączeń neuronalnych dochodzących do hipokampa jest kora śródwęchowa. Stąd impuls dociera do zakrętu zębatego (*dentate gyrus*), a następnie przekazywany jest do obszaru CA3 połączonego z obszarem CA1. Aksony komórek piramidowych z obszaru CA1 opuszczają hipokamp i dochodzą do podkładki (*subiculum*). Stąd, część neuronów dociera do kory śródwęchowej, zamykając okrąg neuronalny, a część do ciał sudeczkowatych i dalej do zakrętu obręczy, powiązanego z obszarami ruchowymi w korze mózgu [5].

Istnieje szereg teorii, w których autorzy podejmują próby zdefiniowania neuronalnych i komórkowych mechanizmów, leżących u podstaw uzależnień i nawrotowego przebiegu choroby oraz określenia udziału wymienionych struktur w tych procesach.

Rola dopaminy w mechanizmie rozwoju uzależnienia

Jednym z neuroprzekaźników wiązanych od dawna z procesami uzależnień i działaniem nagradzającym środków psychoaktywnych jest dopamina. Wiadomo, że środki uzależniające nasilają uwalnianie dopaminy, zwłaszcza w NAc, jednakże w świetle obecnej wiedzy problem jest bardziej złożony i nie można go ograniczać jedynie do aktywacji dopaminergicznej [6]. Do połowy lat 90. uważano, że działanie nagradzające jest efektem bezpośredniego pobudzenia uwalniania dopaminy w NAc pod wpływem środka psychoaktywnego lub nagradzającego bodźca behawioralnego. Obecnie panuje pogląd, że dopamina uwalnia się głównie w pierwszej fazie kontaktu z czynnikiem nagradzającym. Schultz [7] zaobserwował, że chociaż uwalnianie dopaminy zwiększa się podczas przyjemnych czynności, to najbardziej jest ono wyrażone w okresie początkowym, czyli w momencie oczekiwania na wystąpienie przyjemnego wydarzenia. Również nieoczekiwana nagroda powoduje silne pobudzenie dopaminowe. Zmniejsza się ono przy jej powtarzaniu do tego stopnia, że po pewnym czasie, prezentacja nagrody może nie powodować pobudzenia. Natomiast pominięcie oczekiwanej nagrody, osłabia sygnał dopaminowy. Sugeruje to, że odpowiedź neuronów dopaminergicznych śródmózgowia jest sygnałem uczenia się, kodującym przewidywany błąd w oczekiwaniu na nagrodę.

Alternatywną teorię, zwaną hipotezą przełącznika (*switch*), wysunęli Redgrave i wsp. [8] twierdząc, że sygnał dopaminowy pojawia się w odpowiedzi na behawioralnie znaczące, a nieoczekiwane efekty (np. nagroda, nowe bodźce, nieoczekiwana stymulacja sensoryczna). Zatem transmisja dopaminergiczna ma znaczenie w uczeniu asocjacyjnym, niekoniecznie związanym z nagrodą i przygotowuje organizm do odpowiedzi na biologicznie ważne zdarzenia. Potwierdzeniem tej koncepcji może być pobudzenie dopaminowe obserwowane w NAc podczas procesu uczenia się u szczurów [9].

Obecnie wiadomo też, że neurony dopaminergiczne układu mezolimbicznego, łączące obszar nakrywki brzusznej śródmózgowia z NAc, poddane są modulacji przez

inne, zarówno hamujące, jak i pobudzające układy neurotransmisyjne. Wpływ pobudzający wywierają głównie neurony cholinergiczne (poprzez receptory nikotynowe), serotonergiczne (poprzez receptory 5-HT₃) czy neurony wydzielające neurotensynę. Natomiast hamujący wpływ, wywierany głównie przez neurony GABA-ergiczne, pozostaje pod dodatkową kontrolą receptorów opioidowych oraz glutaminianergicznych. Aktywacja tych ostatnich nasila hamujący wpływ GABA, a pobudzenie receptorów opioidowych prowadzi do zahamowania neuronów GABA-ergicznych, co z kolei uwalnia neurony dopaminergiczne spod ich hamującego wpływu [6].

Problem nawrotowości w uzależnieniu

Uważa się, że do czynników wpływających na nawroty zażywania substancji uzależniającej po okresie abstynencji można zaliczyć tzw. „efekt zapalnikowy”, prezentację sygnałów wcześniej skojarzonych z zażywaniem tej substancji, silny głód narkotykowy czy poziom stresu.

Efekt zapalnikowy, prowadzący do nawrotu przyjmowania substancji uzależniającej, powstaje po przyjęciu pojedynczej dawki lub zaprezentowaniu sygnałów skojarzonych z jej przyjmowaniem. Adinoff wiąże ten mechanizm z transmisją dopaminergiczną w NAc, jednakże podkreśla zróżnicowaną odpowiedź różnych podtypów receptorów dopaminergicznych na środki uzależniające [10]. Obecnie zwrócono uwagę na receptory D₃, które w znacznej liczbie znajdują się w NAc oraz D₄, występujące w dużym zagęszczeniu w korze przedczołowej. W badaniach przedklinicznych wykazano, że antagoniści receptora D₃ znacznie zmniejszają wzmocnienie pozytywne oraz zachowania poszukiwawcze zwierząt po podaniu im kokainy [11].

Badania kliniczne z wykorzystaniem zarówno agonistów, jak i antagonistów receptorów dopaminergicznych nie przyniosły jednak oczekiwanych rezultatów. Wyznaczyło to kierunek dalszych poszukiwań, dotyczących udziału innych neurotransmisji w tych procesach. Stwierdzono, że w mechanizmie nawrotu uczestniczy również transmisja glutaminianergiczna, w szczególności projekcje z jądra migdałowego do NAc [10]. W zwierzęcym modelu nawrotowości obserwowano istotną zależność pomiędzy zwiększoną transmisją glutaminianergiczną w rdzeniu jądra półleżącego przegrody a powtórnym poszukiwaniem środka uzależniającego [12, 13]. Zaburzenia transmisji glutaminianergicznej wynikały ze zmian neuroadaptacyjnych zarówno pre-, jak i postsynaptycznych receptorów w korze przedczołowej i NAc u szczurów. Przykładem takiej adaptacji może być zmniejszona wrażliwość metabotropowego receptora glutaminianergicznego w NAc w okresie abstynencji u zwierząt uzależnionych [14]. W modelu dożylnego samopodawania kokainy wykazano, że drażnienie obszarów hipokampa, dających początek projekcjom glutaminianergicznym, indukowało nawrót zachowań apetytywnych u szczurów, które wcześniej nabyły reakcje instrumentalne, a następnie zostały one wygaszone. Nawrót związany był z aktywacją projekcji glutaminianergicznej z hipokampa do VTA [15].

Również transmisja opioidowa może wpływać na zachowania nakierowane na zdobywanie nagrody. Pobudzenie receptorów opioidowych typu μ (μ) wiąże się

z procesami motywacyjnymi i pozytywnymi stanami emocjonalnymi, natomiast receptory opioidowe typu κ (kappa) są odpowiedzialne za rozwój apatii, dysforii i stanów psychotycznych. Nagrody zarówno naturalne, jak i chemiczne szybko aktywują receptory μ , a z opóźnieniem również κ [16]. W badaniach klinicznych potwierdzono znaczenie antagonistów receptorów opioidowych, zwłaszcza naltreksonu, w terapii uzależnienia od alkoholu [17]. Leki te hamując transmisję opioidową, mogą ograniczać dysfориę wywołaną abstynencją, hamować głód alkoholowy, ograniczać głód wywołany negatywnymi stanami emocjonalnymi i promować abstynencję [16].

Prezentacja sygnałów skojarzonych z substancją uzależniającą to kolejny istotny czynnik prowokujący nawroty, dlatego też osoby uzależnione powinny unikać miejsc, okoliczności i osób, które kojarzą im się z zażywaniem tej substancji. DiChiara, którego teoria jest omówiona poniżej, podkreśla, że częste używanie alkoholu wzmacnia reakcję bodziec–odpowiedź i bodziec–nagroda. W przypadku zaprezentowania bodźca skojarzonego wcześniej z piciem alkoholu, powstaje ślad pamięciowy indukujący wydzielanie dopaminy. Zwiększoną aktywność dopaminergiczną obserwuje się zwłaszcza w jądrze migdałowatym, tworzącym i magazynującym emocjonalne wspomnienia. Zwierzęcym modelem doświadczalnym odzwierciedlającym to zjawisko może być test preferencji miejsca. Zwierzęta, którym podawano substancję uzależniającą w określonym miejscu, po zaprzestaniu jej podawania, powracają w klatkę na to samo miejsce, oczekując kolejnej dawki [18].

Istotną rolę w inicjowaniu nawrotów w przebiegu uzależnienia odgrywa również stres. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, że bodźce stresowe, podobnie jak środki uzależniające, nasilają uwalnianie dopaminy w układzie mezolimbicznym i prążkowiu [19]. Coraz częściej mechanizm działania środków uzależniających wiąże się z indukowaniem zmian, które towarzyszą wzmocnieniu synaptycznemu (*long-term potentiation* – *LTP*). W badaniach na zwierzętach zauważono, że bodźce stresowe indukują powstawanie LTP w synapsach dopaminergicznych VTA. Istotną rolę wydają się w tym procesie odgrywać zmiany w przekazywaniu glutaminianergicznym. Wykazano, że bodźce stresowe, podobnie jak substancje uzależniające, zmieniają stosunek glutaminianergicznych receptorów AMPA oraz NMDA, na korzyść AMPA [20, 21].

Podstawowe teorie dotyczące uzależnień

W artykule nie omawiamy szczegółowo teorii dotyczących uzależnień, a jedynie przybliżamy najistotniejsze ich elementy. Dokładne omówienie tych zagadnień zawarte jest w wielu artykułach autorstwa profesora Kostowskiego [3, 22].

Teoria rozwoju uzależnienia, przedstawiona przez Robinsona i Berridge’a, zakłada, że jest ono skutkiem postępujących zmian neuroadaptacyjnych w mózgu, spowodowanych wielokrotnym użyciem środka uzależniającego. Zmiany te są długotrwałe, rzadziej trwałe i powodują nadwrażliwość układu nagrody na te substancje oraz powiązane z nimi bodźce, nawet po wielu latach abstynencji [3, 23]. W największym stopniu zmianami neuroadaptacyjnymi objęte są obszary zaangażowane w procesy

motywacji i nagrody. Autorzy uważają, że sensytyzacji podlegają ośrodki odpowiedzialne za pożądanie nagrody („chcenie” – *wanting*), a nie te pośredniczące w przyjemnym jej odczuwaniu („lubienie” – *liking*), co może odpowiadać za przymus poszukiwania substancji uzależniającej i zjawisko nawrotów [22, 24].

Di Chiara definiuje uzależnienie jako wynik zaburzenia procesu uczenia asocjacyjnego. W swojej teorii kładzie główny nacisk na rolę dopaminy w procesach motywacyjnych i uczenia asocjacyjnego związanego z działaniem bodźców o walorach zachęcających. Prowadzi to do powstawania wzmocnień wtórnych, czyli sygnałów pierwotnie obojętnych, które kojarzone z nagrodą nabywają cech wzmacniających [18]. Uzależnienie jest więc rezultatem przejęcia kontroli nad zachowaniem przez wzmocnienia wtórne, silnie indukowane przez mechanizmy dopaminergiczne [22].

Według koncepcji Everitta uzależnienie związane jest z zaburzeniem udziału procesów uczenia zarówno typu pawłowskiego (asocjacja sygnał–rezultat), jak i uczenia instrumentalnego (asocjacja reakcja–rezultat). Zachowania apetytywne w początkowej fazie kontaktu z substancją uzależniającą są sterowane procesem pawłowskim oraz instrumentalnym, natomiast w miarę rozwoju uzależnienia dominującą rolę zaczyna odgrywać kompulsywny nawyk (asocjacja sygnał–reakcja), automatyczny odruch wywołany przez bodźce kontekstowe i warunkowe. Przejście od dobrowolnego do kompulsywnego przyjmowania środków uzależniających jest rezultatem dynamicznych zmian w dopaminergicznych obszarach neuronalnych, odpowiedzialnych za kontrolę zachowania, głównie w prążkowiu brzuszonym i grzbietowym [25].

Teoria allostazy zaproponowana przez Kooba jest niejako „wypadkową” założeń innych koncepcji. Autor stara się podejść do mechanizmu rozwoju uzależnienia w sposób integracyjny i kompleksowy, określając go jako spiralny cykl zmian prowadzących do rozregulowania układu nagrody (w wyniku oddziaływania m.in. wzmocnień wtórnych i czynników stresowych), w którym ważną rolę odgrywają procesy przeciwdziałające nadmiernemu, długotrwałemu stymulowaniu układu nagrody. W wyniku tych zaburzeń rozwija się allostaza, nowy stan równowagi, stanowiący odchylenie od homeostazy w kierunku stanu patologicznego. Spiralny cykl zaburzeń prowadzący do uzależnienia składa się z 3 faz: antycypacyjnej, intoksykacyjnej i fazy negatywnych stanów emocjonalnych. Zachowania impulsywne dominujące we wczesnej fazie, przechodzą w fazie końcowej w kompulsywne, gdy za zachowanie odpowiada już wzmocnienie negatywne, a nie pozytywne [3, 26].

Rola hipokampa w różnych teoriach uzależnień

Większość z przedstawianych teorii uzależnień podkreśla rolę procesów pamięciowych w mechanizmie ich rozwoju. Według obecnej wiedzy strukturą związaną z formowaniem pamięci deklaratywnej oraz przestrzennej, jak również z „magazynowaniem” zdarzeń jest hipokamp. Dlatego też w ostatnim czasie podkreśla się jego udział w procesach rozwoju uzależnienia. Hipokamp pośredniczy w przekazywaniu informacji neuronalnej pomiędzy strukturami kontrolującymi czynności

popędowo-emocjonalne. Odbiera on informacje z jąder przegrody (przez projekcje cholinergiczne), z VTA (przez projekcje dopaminergiczne), z jąder szwu (przez projekcje serotonergiczne) czy z miejsca sinawego (przez projekcje noradrenergiczne) [27]. Z hipokampa wychodzą również projekcje glutaminianergiczne do NAc, zatem pobudzenie hipokampa nasila transmisję glutaminianergiczną, pośrednio zwiększając uwalnianie dopaminy w NAc. Obecnie uważa się, że projekcje te odgrywają ważną rolę w procesach nawrotu [15].

Według teorii Graya [28] hipokamp jest strukturą biorącą udział w kontroli odpowiedzi na bodźce pozbawione właściwości nagradzających [28], polegającej na „porównywaniu” oczekiwanej nagrody (pierwotny ślad pamięciowy) z otrzymaną. Jeżeli dana nagroda nie spełnia oczekiwań, włączają się mechanizmy wygaszające reakcję. Zatem procesy pamięciowe odgrywają zasadniczą rolę w powstawaniu zachowań apetytywnych. Hipokamp może tonicznie hamować układ nagrody, a jego uszkodzenie powoduje efekt „odhamowania”, a tym samym zmniejszony wpływ mechanizmów kontrolujących interpretację bodźca. Przejawia się to dążeniem do kontaktu z substancją, która subiektywnie jest przyjemna (ma właściwości nagradzające), a przez to bardziej pożądana [27]. U szczurów z uszkodzonymi hipokampami obserwowano nasilone zachowania apetytywne, polegające na zwiększonej częstotliwości wykonywania reakcji instrumentalnych, np. naciskanie dźwigni, w celu otrzymania nagrody i zaspokojenia głodu [29].

Zgodnie z teorią „sensytyzacji zachęt” Robinsona i Berridge’a, rozróżniającą „chcenie” od „lubienia”, zwierzęta z uszkodzonym hipokampem przejawiają większą potrzebę kontaktu z bodźcem (chcenie), nie wykazują natomiast różnic w odniesieniu do grupy kontrolnej w zachowaniach konsumacyjnych (lubienie). Autorzy uważają, że sensytyzacja fazy motywacyjnej, nadwrażliwość na działanie nagradzające (pozytywnie wzmacniające), a w konsekwencji nasilenie zachowań apetytywnych może prowadzić do rozwoju uzależnienia [30].

Modulacyjna rola endokanabinoidów hipokampalnych

W procesach neuromodulacji hipokampa ważną rolę odgrywają endokanabinoidy. Pośredniczą one zarówno w długotrwałym hamowaniu synaptycznym (*long-term depression* – *LTD*), jak i długotrwałym wzmocnieniu synaptycznym [31] – mechanizmach ściśle związanych z procesami pamięciowymi, a pośrednio z uzależnieniem [32, 33]. Są też ściśle zaangażowane w zachowania motywujące, odczuwanie głodu, a stymulując apetyt w podwzgórzu, inicjują pobieranie pokarmów [34]. Poprzez interakcję z neuronami GABA-ergicznymi, dopaminergicznymi i glutaminergicznymi w układzie nagrody, kontrolują też ilość przyjmowanej substancji uzależniającej. Sugeruje się, że endokanabinoidy odgrywają ważną rolę w zachowaniach poszukiwawczych, ale nie uczestniczą we wzmacnianiu działania środków uzależniających [35]. Modulują motywację do poszukiwania tych substancji poprzez mechanizm niezależny od uwalniania dopaminy w NAc [33].

Z drugiej strony, ponieważ podstawowe cechy uzależnienia, głód oraz nawroty choroby, są oparte na pamięci efektów nagradzających, to zarówno hipokamp, jak i hipokampalne endokanabinoidy mogą mieć udział w procesach pamięciowych, związanych z nagrodą i rozwojem uzależnienia [35]. Modulatoryjna rola endokanabinoidów w pożądaniu nagrody pierwotnej zależy od ich stężenia w VTA. W tej strukturze receptory CB1 znajdują się na presynaptycznych neuronach glutaminianergicznych i GABA-ergicznym [36, 37]. W wyniku aktywacji receptorów CB1 przez endokanabinoidy dochodzi do zmniejszenia uwalniania GABA, co w konsekwencji zmniejsza jego hamujący wpływ na neurony dopaminergiczne. Aktywacja tych neuronów zwiększa uwalnianie endokanabinoidów, działających jako wsteczny neuroprzebieznik przez hamowanie wpływu GABA i glutaminianu na neurony dopaminergiczne w VTA. Wydaje się więc, że endokanabinoidy są zaangażowane w efekt nagradzający kanabinoidów, opioidów, alkoholu i nikotyny, które pobudzają neurony dopaminergiczne, zwiększając uwalnianie endokanabinoidów w VTA [33, 38].

Hipokamp jest jednym z obszarów mózgu o dużym zagęszczeniu receptorów CB1, chociaż znajdują się one również w innych, wcześniej wspomnianych, strukturach związanych z mechanizmami nagrody, pamięci i motywacji, takich jak jądro migdałowe czy kora przedczołowa [33]. Obecność tych receptorów w hipokampie może sugerować, że endokanabinoidy są neuromodulatorami dla neuronów hipokampa, ponieważ uczestniczą w procesach krótko- oraz długotrwałej pamięci, opartej na procesach plastyczności w tym obszarze mózgu. Endokanabinoidy powodują również zmniejszenie uwalniania przebiezników wskutek krótkotrwałego hamowania synaptycznego (*short-term depression* – *STD*) lub wspomnianego LTD [35]. Wykazano, że STD, w którym pośredniczą receptory CB1, zmniejsza transmisję glutaminianergiczną i GABA-ergiczną w trzech obszarach hipokampa u gryzoni: CA1, CA3 oraz zakręcie zębatym [39, 40, 41, 42]. STD może być spowodowane wyrzutem endokanabinoidów, wywołanym przez otwarcie kanałów wapniowych bramkowanych napięciem i receptorów NMDA [43, 44]. Ponadto STD nasila aktywacja receptorów glutaminianergicznych, szczególnie grupy 1 (MGLuR-1), co stwierdzono w badaniach na skrawkach hipokampa gryzoni [45].

Natomiast LTD (zależne od receptorów CB1) indukuje wydzielanie endokanabinoidów w hipokampie, w wyniku jednoczesnej aktywacji receptorów MGLuR-1 oraz napięciowozależnych kanałów wapniowych typu L [46].

Rola greliny w aktywności hipokampa

Dane z ostatnich lat sugerują, że również grelina, 28-aminokwasowy hormon produkowany głównie w żołądku, może zwiększać plastyczność synaptyczną hipokampa [47]. Zaobserwowano – zarówno u gryzoni, jak i u ludzi – że zwiększa ona zachowania typu *novelty seeking* czyli poszukiwanie nowych, często euforycznych doświadczeń, co może wiązać się z rozwojem uzależnienia od substancji psychoaktywnych czy określonych pokarmów. Podana gryzoniom w postaci iniekcji, zwiększa

szła eksplorację nowego otoczenia, natomiast zablokowanie receptora uwalniającego hormon wzrostu (*growth hormone secretagogue receptor* – *GHSR*), osłabiało poszukiwawcze zachowania zwierząt [48]. Stwierdzono również, że polimorfizm *GHSR* u ludzi koreluje z indywidualnymi cechami poszukiwawczymi nowości, ocenianymi według Kwestionariusza Charakteru i Temperamentu (TCI) [48].

Grelina uczestniczy też w długotrwałym wzmocnieniu synaptycznym w hipokampie, kluczowym procesie powstawania i utrwalania śladów pamięciowych. Prawdopodobnie jej wpływ związany jest ze zwiększaniem gęstości synaps na kolcach dendrytycznych w neuronach glutaminianergicznych [49]. Wskazuje to na jej powiązanie z transmisją glutaminianergiczną i procesami plastyczności neuronalnej.

Hormon ten, aktywując mezolimbiczny układ dopaminergiczny, wpływa na zachowania motywacyjne i nagradzające [50]. Pośredniczy we właściwościach nagradzających alkoholu czy substancji uzależniających [35] oraz zwiększa nadreaktywność motoryczną wywołaną kokainą, amfetaminą i nikotyną [51, 52]. Zaobserwowano korelację zachowań poszukiwawczych kokainy ze stężeniem greliny w surowicy szczurów, co sugeruje, że może ona stanowić ważny czynnik ryzyka nawrotów [53]. Podana w postaci iniekcji do nakrywki brzusznej oraz grzbietowo-bocznej zwiększa ilość pobieranego alkoholu przez myszy, a zablokowanie receptora greliny *GHS-R1A* zmniejsza spożycie etanolu. Z innych badań wynika, że grelina stymuluje układ nagrody nie tylko bezpośrednio poprzez receptor *GHS-R1A*, ale również może pośredniczyć w stymulacji tego obszaru przez alkohol [54].

Modulacja procesów neurogenezy w hipokampie a rozwój uzależnienia

Ostatnio w kręgu zainteresowań badaczy znalazła się korelacja między rozwojem uzależnienia a procesami neurogenezy w hipokampie. Substancje psychoaktywne podawane długotrwale wpływają niekorzystnie na przebieg tych procesów, w wyniku czego może dochodzić do zaburzeń procesów uczenia się oraz pamięci. Obserwowano zmniejszenie proliferacji komórek oraz nowo powstałych neuronów w zakręcie zębatym hipokampa u szczurów otrzymujących wielokrotnie kokainę (1,5 mg/kg *i.v.*), czemu towarzyszyły zaburzenia pamięci po jej odstawieniu [55]. Jednak dane w tym zakresie nie są jednoznaczne, ponieważ w innym badaniu na myszach po 28 dniach podawania kokainy (20 mg/kg *s.c.*) zauważono wzrost neurogenezy w 1 i 3 dniu abstynencji [56]. Doniesienia z literatury z ostatnich lat sugerują, że zahamowanie procesu neurogenezy w hipokampie zwiększa ryzyko uzależnień oraz nawrotów. Aby potwierdzić tę hipotezę, Noonan i wsp. [57] przeprowadzili badanie na szczurach, które samopodawały *i.v.* kokainę. Jeżeli supresję neurogenezy w hipokampie, w wyniku czaszkowego naświetlania, przeprowadzono przed samopodaniem kokainy, obserwowano wzrost przyjmowania narkotyku. Natomiast jeżeli przeprowadzono ją po podaniu, zwierzęta były bardziej odporne na wygaszanie procesów poszukiwawczych. Wyniki te sugerują, że zmniejszona neurogeneza w hipokampie może stanowić czynnik ryzyka zachowań kompulsywnych w uzależnieniu.

Natomiast zwiększenie lub ustabilizowanie neurogenezy w hipokampie może ograniczać to ryzyko [57]. Morris i wsp. stwierdzili, że alkohol zmniejsza liczbę nowo powstałych komórek w hipokampie szczurów, natomiast nie wpływa na odsetek komórek różnicujących się. Autorzy wysuwają hipotezę, że w mechanizmie rozwoju uzależnienia od alkoholu dochodzi do zaburzenia neurogenezy poprzez dwa mechanizmy: zahamowanie proliferacji neuronowych komórek macierzystych oraz wpływ na przeżycie nowopowstałych komórek w hipokampie [58]. U małej przewlekła, 11-miesięczna ekspozycja na alkohol istotnie zmniejszała proliferację komórek oraz zaburzała neurogenezę w hipokampie. Alkohol znacząco zmniejszał liczbę aktywnie dzielących się komórek, co zaburzało podział i migrację komórek nieodróżnionych. Dodatkowo, obok długotrwałego zmniejszania neurogenezy, obserwowano – niezwiązany z apoptozą – wzrost degeneracji neuronalnej w warstwie komórek ziarnistych hipokampa. Wysłano wniosek, że alkohol zaburza neurogenezę w hipokampie naczelnych, wpływając na proces rozwoju neuronów. Efekt ten może leżeć u podstaw zaburzeń poznawczych związanych z funkcją hipokampa, a obserwowanych u alkoholików [59].

Podsumowując znaczenie hipokampa w procesach uzależnienia, należy podkreślić, że zasadniczą rolę wydaje się odgrywać jego dysfunkcja. Uszkodzenie tej struktury wiąże się z nasileniem zachowań apetytywnych, a więc dążeniem do kontaktu z substancją uzależniającą. Dokładne poznanie czynników modulujących aktywność tej struktury może wyznaczyć nowy kierunek poszukiwań substancji poprawiających skuteczność farmakoterapii uzależnień.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

1. Smith DE (2012) The Process Addictions and the New ASAM Definition of Addiction. *Journal of Psychoactive Drugs*, 44, 1–4.
2. Sussman S, Lisha N, Griffiths M (2011) Prevalence of the Addictions: A Problem of the Majority or the Minority? *Evaluation and the Health Professions*, 34, 3–56.
3. Kostowski W (2005) Uzależnienia: podstawowe pojęcia i teorie. *Psychiatria*, 2, 61–76.
4. Haber SN, Knutson B (2010) The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 35, 1–26.
5. Sadowski B (2003) *Biologiczne mechanizmy zachowania się ludzi i zwierząt*, 2 wyd. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
6. Kostowski W (2000) Dopamina a mechanizmy nagrody i rozwój uzależnień: fakty i hipotezy. *Alkoholizm i Narkomania*, 13, 189–212.
7. Schultz W (1997) Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 191–197.
8. Redgrave P, Prescott TJ, Gurney K (1999) Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends in Neurosciences*, 22, 146–151.
9. Young AM, Ahier RG, Upton RL, Joseph MH, Gray JA (1998) Increased extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat during associative learning of neutral stimuli. *Neuroscience*, 83, 1175–1183.
10. Adinoff MD (2004) Neurobiologic Processes in Drug Reward and Addiction. *Harvard Review of Psychiatry*, 12, 305–320.

11. Xi ZX, Newman AH, Gilbert JG, Pak AC, Peng XQ, Ashby CR, Gitajn L, Gardner EL (2006) The novel dopamine D3 receptor antagonist NGB 2904 inhibits cocaine's rewarding effects and cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior in rats. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1383–1405.
12. McFarland K, Kalivas PW (2001) The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *Journal of Neuroscience*, 21, 8655–8663.
13. McFarland K, Lapish CC, Kalivas PW (2003) Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *Journal of Neuroscience*, 23, 3531–3537.
14. Kalivas PW, McFarland K, Bowers S, Szumlinski K, Xi ZX, Baker D (2003) Glutamate transmission and addiction to cocaine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, 169–175.
15. Vorel SR, Liu X, Hayes RJ, Spector JA, Gardner EL (2001) Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science*, 292, 1175–1178.
16. Bińkowski P (2013) Zastosowanie naltreksonu w terapii uzależnienia od alkoholu – aspekty farmakologiczne. *Psychiatria Polska*, 1, 117–126.
17. Drobes DJ, Anton RF, Thomas SE, Voronin K (2004) Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28, 1362–1370.
18. Di Chiara G (1998) A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 54–67.
19. Kalivas PW, Stewart J (1991) Dopamine transmission in the initiation and expression of the drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Research Review*, 16, 223–244.
20. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC (2003) Drugs of abuse trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*, 37, 577–582.
21. Kostowski W (2009) Czy badania nad procesem pamięci przyniosą postęp w poznaniu mechanizmu uzależnień? *Alkoholizm i Narkomania*, 22, 161–175.
22. Kostowski W (2006) Podstawowe mechanizmy i teorie uzależnień. *Alkoholizm i Narkomania*, 19, 139–168.
23. Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247–291.
24. Robinson TE, Berridge KC (2001) Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, 96, 103–114.
25. Everitt BJ, Robbins TW (2013) From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37, 1946–1954.
26. George O, Le Moal M, Koob GF (2012) Allostasis and addiction: Role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems. *Physiology and Behavior*, 106, 58–64.
27. Mierzejewski P, Kostowski W (2002) Rola hipokampa w patogenezie uzależnień i działaniu pozytywnie wzmacniającym substancji psychoaktywnych. *Alkoholizm i Narkomania*, 15, 207–219.
28. Gray JA (1982) Precis of the neuropsychology of anxiety: an enquiry in the functions of the septo-hippocampal system. *Behavioral and Brain Sciences*, 5, 469–534.
29. Zimmermann PK, Wagner U, Krauth J, Huston JP (1997) Unilateral lesion of dorsal hippocampus enhances reinforcing lateral hypothalamic stimulation in the contralateral hemisphere. *Brain Research Bulletin*, 44, 265–271.
30. Biała G (2007) Memory processes and addiction: involvement of the calcineurin signaling pathway. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 61, 199–203.
31. Izumi Y, Zorumski CF (2012) NMDA receptors, mGluR5, and endocannabinoids are involved in a cascade leading to hippocampal long-term depression. *Neuropsychopharmacology*, 37, 609–617.
32. Lin QS, Yang Q, Liu DD, Sun Z, Dang H, Liang J, Wang YX, Chen J, Li ST (2011) Hippocampal endocannabinoids play an important role in induction of long-term potentiation and regulation of contextual fear memory formation. *Brain Research Bulletin*, 10, 139–145.
33. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F (2006) Involvement of the endocannabinoid system in the drug addiction. *Trends in Neuroscience*, 29, 225–232.

34. Bermudez-Silva FJ, Cardinal P, Cota D (2012) The role of endocannabinoid system in the neuro-endocrine regulation of energy balance. *Journal of Psychopharmacology*, 26, 114–124.
35. Isokawa M (2012) Cellular Signal Mechanisms of Reward-Related Plasticity in the Hippocampus. *Neural Plasticity*, 945373. doi: 10.1155/2012/945373
36. Robbe D, Kopf M, Remaury A, Bockaert J, Manzoni OJ (2002) Endogenous cannabinoids mediate long-term synaptic depression in the nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 8384–8388.
37. Riegel AC, Lupica CR (2004) Independent presynaptic and postsynaptic mechanisms regulate endocannabinoid signaling at multiple synapses in the ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience*, 24, 11070–11078.
38. Basavarajappa BS (2007) Neuropharmacology of the endocannabinoid signaling system-molecular mechanisms, biological actions and synaptic plasticity. *Current Neuropharmacology*, 5, 81–97.
39. Isokawa M, Alger BE (2005) Retrograde endocannabinoid regulation of GABAergic inhibition in the rat dentate gyrus granule cell. *Journal of Physiology*, 567, 1001–1010.
40. Narushima M, Hashimoto K, Kano M (2006) Endocannabinoid-mediated short-term suppression of excitatory synaptic transmission to medium spiny neurons in the striatum. *Neuroscience Research*, 54, 159–164.
41. Adermark L, Talani G, Lovinger DM (2009) Endocannabinoid-dependent plasticity at GABAergic and glutamatergic synapses in the striatum is regulated by synaptic activity. *European Journal of Neuroscience*, 29, 32–41.
42. Dubruc F, Dupret D, Caillard O (2013) Self-tuning of inhibition by endocannabinoids shapes spike-time precision in CA1 pyramidal neurons. *Journal of Neuropsychology*, 110, 1930–1944.
43. Lenz RA, Wagner JJ, Alger BE (1998) N- and L-type calcium channel involvement in depolarization-induced suppression of inhibition in rat hippocampal CA1 cells. *Journal of Physiology*, 512, 61–73.
44. Ohno-Shosaku T, Hashimoto Y, Ano M, Takeda S, Tsubokawa H, Kano M (2007) Endocannabinoid signalling in triggered NMDA receptor-mediated calcium entry into rat hippocampal neurons. *Journal of Physiology*, 584, 407–418.
45. Varma N, Carlson GC, Ledent C, Alger BE (2001) Metabotropic glutamate receptor drive the endocannabinoid system in hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 21, RC188.
46. Kreitzer AC, Malenka RC (2005) Dopamine modulation of state-dependent endocannabinoid release and long-term depression in the striatum. *Journal of Neuroscience*, 25, 10537–10545.
47. Chen L, Xing T, Wang M, Miao Y, Tang M, Chen J, Li G, Ruan DY (2011) Local infusion of ghrelin enhanced hippocampal synaptic plasticity and spatial memory through activation of phosphoinositide 3-kinase in the dentate gyrus of adult rats. *European Journal of Neuroscience*, 33, 266–275.
48. Hansson C, Shirazi RH, Naslund J, Vogel H, Neuber C, Holm G, Anckarsater H, Dickson SL, Eriksson E, Skibicka KP (2012) Ghrelin Influences Novelty Seeking Behavior in Rodents and Men. *Public Library of Science*, 7, e50409 doi: 10.1371/journal.pone.0050409.
49. Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger LB, Banks WA, Morley JE, Pinto S, Sherwin RS, Xu L, Yamada KA, Sleeman MW, Tschöp MH, Horvath TL (2006) Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nature Neuroscience*, 9, 381–388.
50. van Zessen R, van der Plasse G, Adan RA (2012) Contribution of the mesolimbic dopamine system in mediating the effects of leptin and ghrelin on feeding. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71, 435–445.
51. Jerlhag E, Egencioglu E, Dickson SL, Engel JA (2010) Ghrelin receptor antagonism attenuates cocaine- and amphetamine-induced locomotor stimulation, accumbal dopamine release, and conditioned place preference. *Psychopharmacology*, 211, 415–422.
52. Jerlhag E, Engel JA (2011) Ghrelin receptor antagonism attenuates nicotine-induced locomotor stimulation, accumbal dopamine release and conditioned place preference in mice. *Drug and Alcohol Dependence*, 117, 126–131.

53. Tessari M, Catalano A, Pellitteri M, Di Francesco C, Marini F, Gerrard PA, Heidbreder CA, Melotto S (2007) Correlation between serum ghrelin levels and cocaine-seeking behaviour triggered by cocaine-associated conditioned stimuli in rats. *Addiction Biology*, 12, 22–29.
54. Jerlhag E, Egecioglu E, Landgren S, Salome N, Heilig M, Moechars D, Datta R, Perrissoud D, Dickson SL, Engel JA (2009) Requirement of central ghrelin signaling for alcohol reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 11318–11323.
55. Sudai E, Croitoru O, Shaldubina A, Abraham L, Gispan I, Flaumenhaft Y, Roth-Deri I, Kinor N, Aharoni S, Ben-Tzion M, Yadid G (2011) High cocaine dosage decreases neurogenesis in hippocampus and impairs working memory. *Addiction Biology*, 16, 251–260.
56. Lloyd SA, Balest ZR, Corotto FS, Smeyne RJ (2010) Cocaine selectively increases proliferation in the adult murine hippocampus. *Neuroscience Letters*, 485, 112–116.
57. Noonan MA, Bulin S, Fuller DC, Eisch AJ (2010) Reduction of adult hippocampal neurogenesis confers vulnerability in an animal model of cocaine addiction. *Journal of Neuroscience*, 30, 304–315.
58. Morris SA, Eaves DW, Smith AR, Nixon K (2010) Alcohol inhibition of neurogenesis: A mechanism of hippocampal neurodegeneration of an adolescent alcohol abuse model. *Hippocampus*, 20, 596–607.
59. Taffe MA, Kotzebue RW, Crean RD, Crawford EF, Edwards S, Mandyam CD (2010) Long-lasting reduction in hippocampal neurogenesis by alcohol consumption in adolescent nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 11104–11109.

Adres do korespondencji/Correspondence to

Bogusława Pietrzak

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

tel. (42) 677 9181

e-mail: boguslawa.pietrzak@umed.lodz.pl

Otrzymano/Submitted: 30.10.2013

Przyjęto do druku/Accepted: 21.03.2014